



TITLE:

内分泌療法再燃前立腺癌に対する Estramustine phosphateの効果

AUTHOR(S):

田中, 方士; 塩見, 興; 浜野, 聡; 鈴木, 規之; 五十嵐, 辰男; 村上, 信乃; 島崎, 淳

CITATION:

田中, 方士 ...[et al]. 内分泌療法再燃前立腺癌に対するEstramustine phosphateの効果. 泌尿器科紀要 1997, 43(3): 245-250

ISSUE DATE:

1997-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/115915>

RIGHT:

内分泌療法再燃前立腺癌に対する Estramustine phosphate の効果

旭中央病院泌尿器科 (部長 : 村上信乃)

田中 方士, 塩見 興, 浜野 聡

鈴木 規之, 五十嵐辰男, 村上 信乃

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 島崎 淳教授)

島 崎 淳

EFFECT OF ESTRAMUSTINE PHOSPHATE ON HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER

Masashi TANAKA, Kou SHIOMI, Satoshi HAMANO, Noriyuki SUZUKI,

Tatsuo IGARASHI and Shino MURAKAMI

From the Department of Urology, Asahi General Hospital

Jun SHIMAZAKI

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

Chinical effects of estramustine phosphate (EMT) on hormone refractory prostate cancer were studied. Prostate cancer relapsed in 70 of the 259 patients with stage C and D diseases who had initially responded to endocrine therapy. After cancer relapse, endocrine therapy was changed to oral administration of EMT in 21 patients, while initial endocrine therapy was continued in 14 and additional radiation therapy was given in 35. A partial response or no change was observed in 11 of the 21 patients (52%) given EMT therapy, the mean duration of the response being 14.2 months. The 21 patients given EMT therapy survived significantly longer than the 14 patients with continued on endocrine therapy, and those responding to EMT therapy tended to have a better survival than those unresponsive. Side effects of EMT included loss of appetite in 2 patients and edema of the lower limb in 1, but they were not severe enough to require discontinuation of the drug. EMT may be a useful drug for patients with advanced prostate cancer with relapse after endocrine therapy.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 245-250, 1997)

Key words : Estramustine phosphate, Hormone refractory prostate cancer

緒 言

進行前立腺癌に対する治療は内分泌療法が中心であり, その効果は約70%が有効である¹⁾。しかし制癌期間は多くの患者では限られており, 経年的に治療に抵抗する不応癌へ進行する。進行に関与する因子は病期および組織学的分化度があげられ, 進行病期ほど, また低分化癌ほど効果の比率が低く, たとえ効果を見ても制癌期間は短い。Stage D2 では治療開始後5年で40%しか制癌されていない^{2,3)}。不応癌に進行したのちは, 化学療法に対する反応性が低く, 半数は1~2年で死亡する。したがって不応癌に対する治療は, 前立腺癌の予後改善のために重要な問題である。

我々は内分泌療法実施後再燃し不応癌になった患者に対して種々の治療を行ってきた。このうち不応癌に進行した直後 estramustine phosphate (エストラサイト® , EMT) の経口投与をしたものに一時的の進行停

止効果をみたので報告する。

対象および方法

1975年より1994年までの20年間に旭中央病院で530例の患者 (A157, B28, C117, D228) を治療した。このうち stage C と D で初回治療として内分泌療法のみで治療されたのは296名である。残りの49名は内分泌療法と放射線療法などの治療法との併用を行った。初回治療としての内分泌療法は原則として去勢とホルモンの併用とした。内分泌療法単独治療群296名のうち治療開始時制癌されたものは259名, 開始時より不応進行は37名であった。前者の259名の経過中に不応癌に進行したのは1995年の12月現在70名 (27%) であった。このうち21名は EMT に変更 (EMT 群), また14名は治療を変更しなかった (内分泌継続群)。エストラサイト® は 560 mg/日を連続経口投与した。本報告はこの両群について比較検討した。後者

において進行時も同じ治療を継続した理由は、自覚症状を欠いており患者が変更を希望しなかったことによる。ただしさらに進行し疼痛などの自覚症状がでたとき一部は化学療法に変更した。EMT 群と内分泌継続群以外の35例についての治療は放射線療法などの併用のため本研究より除外した。

EMT 群および内分泌継続群の再発前の内分泌療法の内訳はそれぞれつぎの如くである。去勢および直後よりジエチルスチルベストロール 2 磷酸 250~500 mg/日を2週間投与し、以後ヘキセストロール 30 mg/日またはエチニルエストラジオール 1.5~3.0 mg/日を投与したもの9名および5名、去勢直後よりヘキセストロール 30 mg/日またはエチニルエストラジオール 1.5~3.0 mg/日は6名および7名、去勢直後より酢酸クロルマジノン 100 mg/日投与6名および0名、LH-RH アナログのみ0名および2名であった。LH-RH のうち1例はその後エチニルエストラジオールを追加した。LH-RH アナログのみの2症例は再燃時去勢を追加した。

一部の症例に実施した化学療法は ifosfamide, adriamycin, cisplatin またはエトポシドおよび cisplatin の併用である。これを数カ月間隔にて3回投与した。

不応癌への進行すなわち再燃は、局所増悪、新病変の出現、マーカーが CR のものは異常値、PR のものは最低値の2倍以上の上昇のいずれかにより判定した。EMT による治療効果は、前立腺癌取り扱い規約の効果判定基準にしたがい、最大効果をもって判定し、効果発現までの期間およびその持続期間は考慮しなかった⁴⁾ マーカーは1990年までは PAP を栄研キット、それ以後は PSA をダイナボットキットで測定した値を用いた。

宿主側因子として、再燃時の年齢、performance status (PS)、ヘモグロビン (Hb)、アルカリフォスファターゼ (Alp) を用いた。腫瘍側因子として、初診時の病期および未治療時における前立腺癌取り扱い規約の分類による原発巣の組織学的分化度を用いた⁴⁾ 再燃時の骨転移進展度 (extent of disease, EOD)⁵⁾ は骨シンチグラフィーにて測定した。

2群間の有意差の検定は、t 検定、 χ^2 検定を用いた。生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し、有意差の検定は一般化 Wilcoxon 法によった。

結 果

患者背景および近接効果

初診時の臨床病期および病理組織学的分化度は

Table 1. Patients' characteristics

* mean \pm S.D.

	Estramustine phosphate treated		Continuous endocrine therapy		
No. cases	Total 21	D2 17	Total 14	D2 12	
Initial diagnosis					
C	3		2		
D	18		12		n.s.
Grade					
well	5	5	3	3	
moderately	9	7	9	9	n.s.
porly	5, unknown 2	5	2	0	
Age at relapse*	74.6 \pm 7.2	74.2 \pm 6.9	75.9 \pm 8.9	75.6 \pm 8.5	n.s. (n.s.)
Hb*	12.8 \pm 0.69		12.2 \pm 2.3		n.s.
Alp*	250.3 \pm 180.9		276.0 \pm 235.8		n.s.
PS					
0~1	20	16	12	10	n.s. (n.s.)
2~3	1	1	2	2	
Mode of relapse					
bone	7	7	7	7	
local	8	5	4	3	n.s.
bone+local	3	3	2	2	
marker only	3	2	1	0	
Duration between start of treatment and relapse (month)*	43.1 \pm 35.3	41.4 \pm 23.5	47.5 \pm 44.7	40.0 \pm 38.4	n.s. (n.s.)
EOD					
1	5	5	3	3	
2	7	7	5	5	n.s.
3	5	5	3	3	
4	0	0	1	1	

EMT 群と内分泌継続群との間に差を見なかった。初回内分泌療法について両群間に差がなかった。再燃時の年齢、PS、ヘモグロビン、再燃様式、アルカリフォスファターゼ (ALP)、EOD も両群間に差を見なかった。また初診から再燃までの期間はほぼ同じであった (Table 1)。EMT 群はエストラサイト®のみを連日投与し、胃腸薬以外に他の薬剤は用いなかった。LH-RH アナログ投与の2名は再燃と診断された時点で去勢を行ったがこれ以外の例は初診時に去勢されていたため再燃後は両群の全例とも去勢が行われたことになる。エストラサイト®は全例計画通り投与量が服薬できた。内分泌継続群は去勢とともにホルモン剤が続けられた。ただし LH-RH アナログのみの1例は、そのまま続けられた。

エストラサイト®による効果を判定した。PR 4, NC 7, PD 10名であった。したがって PR+NC は52%となった。前立腺癌取り扱い規約の判定基準にもとづいて PR, NC の有効継続期間をみると、平均有効期間は14カ月 (14.2 ± 16.8) であった。内分泌療法継続群では、この期間において14例中12例がさらに増悪を続け、これより EMT 群は明らかに進行を遅らせられたと考えた。

有効 PR+NC のもの11名をみると、再燃時マーカーが正常値であった3例を除くと、エストラサイト®投与後3～6カ月以内にマーカーが正常化したものは7例、NC が1例であった。骨増悪型と前立腺原発巣の増悪型とでは、前者のマーカーの下降が早くみられた。

EMT 群において増悪後一部の例は化学療法に変更された。また内分泌継続群も数カ月後には一部は化学療法に変更された。しかし、化学療法の効果はいずれもみられなかった。

遠隔成績

EMT 群および内分泌継続群の再燃時からの予後と比較した。実測生存率では、EMT 群の予後が内分泌継続群より良い予後を示した (Fig. 1A)。Cause-specific survival でも同様に EMT 群の予後が内分泌継続群より良い生存を示した (Fig. 1B)。

病期 D2 のみの予後と比較した。実測生存率、cause-specific survival とも EMT 群の方が良い生存を示した (Fig. 2)。EMT 群で PR+NC と PD の予後と比較した。Cause-specific survival において前者は後者より良い傾向を示した (Fig. 3)。実測生存率でも同様であった (図は省略)。また後者のそれは内分泌継続群と同じであった。したがって EMT に無効の場合は予後に何らの影響がなく、内分泌療法継続群と同じ経過といえた。

エストラサイト®の副作用

エストラサイト®による副作用は嘔吐を合併した食

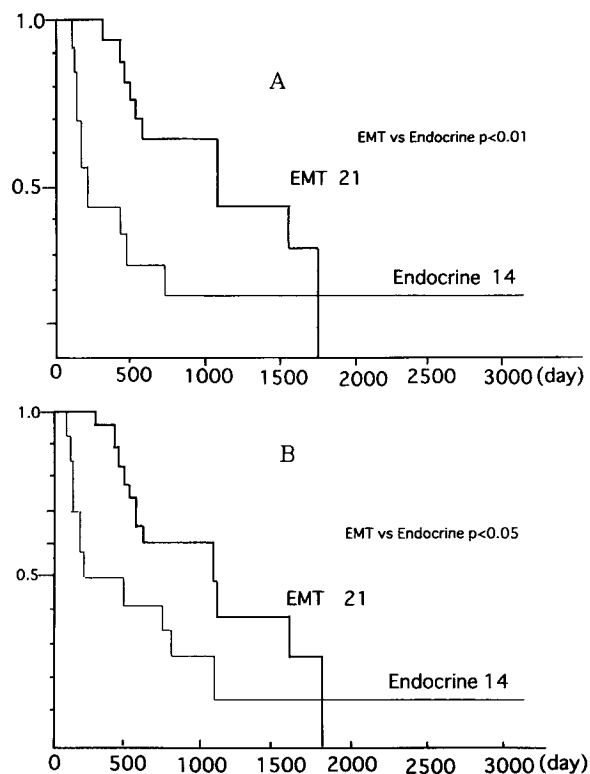


Fig. 1. Actuarial (A) and cause-specific (B) survival rate as a function of time after relapse (Total cases). EMT: estradiol-phosphate treated group. Endocrine: continued with endocrine therapy.

欲不振2例、下肢の浮腫1例にみられたがいずれも軽微であり服用を継続出来た。

考 察

エストラサイト®は estradiol-17 β と nitrogen mustard を結合させさらにリン酸基をつけた化合物で、腸管より吸収された後リン酸基がはずれ estramustine や estromustine になり、一部 nitrogen mustard の結合が切断され estradiol-17 β や estrone となる。したがってエストラサイト®の生物学的性格はこれら代謝物の総和であり、発情ホルモンとしての効果と DNA 合成阻害物質としての nitrogen mustard の作用との総和と考えられた^{6,7)}。しかし多くの動物実験の結果、間脳下垂体抑制、前立腺萎縮、精巣萎縮など前者による効果は容易に見られたが、後者の作用は一部の条件でのみしか発現させられず、そのためエストラサイト®のおもな効果は発情ホルモンとしての効果が主であるとみなされた⁸⁻¹⁰⁾。前立腺癌に対する効果もリン酸化ジエチルスチルベストロールとほぼ同じことからそれがうらづけられる¹¹⁾。またエストラサイト®投与後 nitrogen mustard でみられるような骨髄抑制が起こらないことから遊離した nitrogen mustard の作用は少ないのであろう。しかしラットやヒト前立腺には estramustine binding protein があ

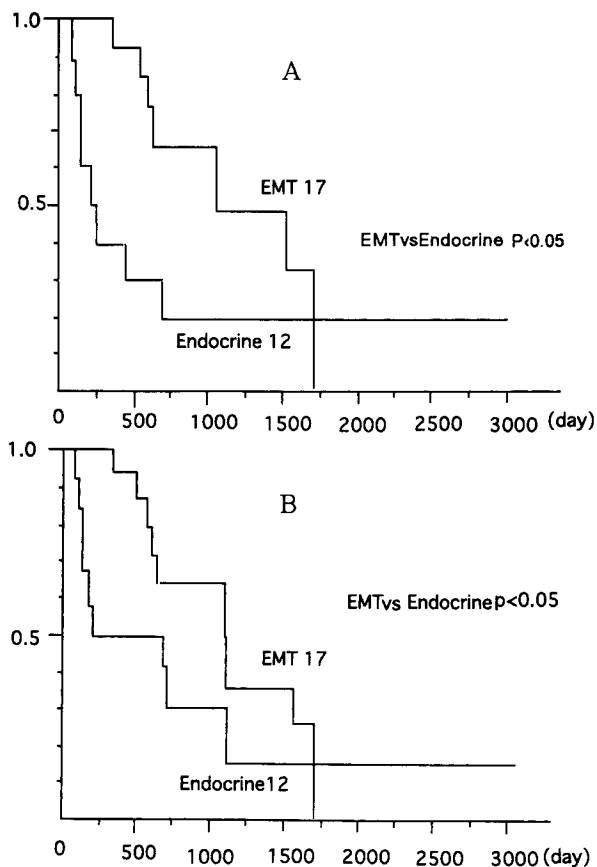


Fig. 2. Actuarial (A) and cause-specific (B) survival rate as a function of time after relapse (Stage D2 cases). EMT and Endocrine: See legend to Fig. 1.

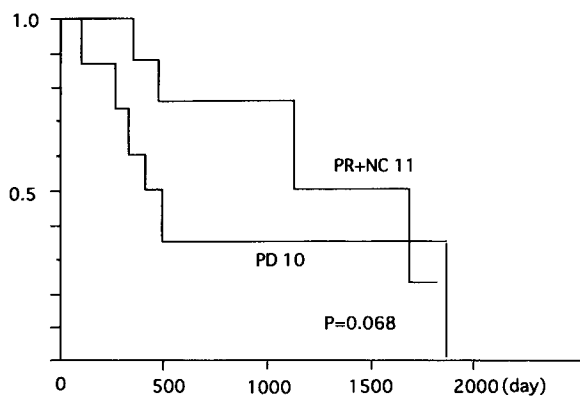


Fig. 3. Cause-specific survival rate of estramustine phosphate-treated group as a function of time after relapse.

り、正常および病的前立腺組織中へのエストラサイト®およびその代謝物の蓄積に役立っている^{12,13)} 近年エストラサイト®の直接作用として、細胞内微小官形成阻害作用が見出された^{14,15)} 発情ホルモン以外の作用として注目され、ある種の細胞に対して細胞毒性を示す可能性が推測される。同じ作用機序をもつ vinca alkaloid との併用が臨床的に試みられている¹⁶⁾

前立腺癌に対して初回治療としてのエストラサイ

ト®単独療法の効果は去勢またはエストロゲンとほぼ同様で約70%であり、エストラサイト®単独療法の利点は少ない。しかし去勢やエストロゲンによる通常の内分泌療法に不応となった再燃癌に対してエストラサイト®の効果が10~60%に見られている¹⁷⁻²¹⁾ それまでその患者に対して行われていたエストロゲンまたはアンチアンドロゲンの前立腺に対する直接のホルモン効果より、一日量エストラサイト® 600~900 mg のほうがホルモン効果が大きかったかもしれない またはエストラサイト®の細胞毒性が加味された可能性も考えられる。本報告例ではすべて去勢が行われているので、エストロゲン効果による間脳下垂体に対する抑制は考えられない。したがって一部の症例の前立腺癌に対して直接作用があったのであろう。

旭中央病院の stage C+D で治療開始時制癌されていた内分泌療法単独により制癌された259名中再燃は27%であり、本邦におけるこの病期の比率とほぼ同じであった²²⁾ 初診時から再燃までの期間は、C+D 全体では40.5±30.6カ月、Cは60.4±55.1、D1では51.9±42.4、D2では38.6±27.6であった。初診時の組織学的分化度と再燃までの期間については中分化47.0±31.9、低分化39.0±32.4カ月であった。これより本研究の対象は一般的なものといえる。

再燃癌の化学療法にはいまだ有効なものはない。多くの薬剤およびその組み合わせが試みられているが、いずれの方法でも PR+NC が25~30%である。本報告の症例に対して、再燃後に化学療法を実施した時期はいろいろであったが、その効果ほとんどみられなかった。エストラサイト®の PD および内分泌療法継続群の再燃からの生存率はすでに発表したものとほぼ同様であった。化学療法の有効率の低い理由として患者の大部分が70歳以上の高齢者であること、合併症を持つ比率が高いこと、腎機能が低下していること、などにより薬剤量に制限があることなど宿主側に効果を十分に発現出来難い状態がある。さらに前立腺癌細胞にも薬剤耐性の問題があろう。しかし化学療法により PR や NC を示した患者は PD より生存期間が長いことがみられている²³⁾ エストラサイト®は純粋な化学療法剤ではないがこれによる PR+NC は PD に比し良い生存率であった。したがってエストラサイト®は副作用の低さ、投薬の容易さなどから再燃をみたとき第一に選択されて良いと考える。

癌細胞はモノクローナルの起源であっても経過中に種々のクローンが発生して多クローンとなり、悪性度の大きいものが主となって進行する。内分泌療法により効果をみたものの組織学的検討で治療後6~12カ月ですでに viable の細胞が見られることからクローンの交代が示唆される²⁴⁾ 初診時と再燃時との組織学的分化度の比較で低分化傾向に移行することも前立腺

癌が経過中性質が変わるのがクローンの変化のためであり²⁵⁾ 内分泌療法に不応となるのも、クローンの交代により説明できる。未治療時のマーカー倍加時間が838時間であるのに対し再燃時は65時間と後者は増殖速度が前者より10倍早くなっている²⁶⁾ したがって再燃時の主なクローンの交代すなわち薬剤抵抗性獲得は未治療から再燃までの期間より早くおこると推測される。再燃時エストラサイト®により一時的に進行が遅延または阻止されても、別のクローンに置き換わるとその効果が無くなるであろう。エストラサイト®でPRやNCを示した11名も平均1年余で無効になった。再燃時のクローン交代に要する期間は未だ明らかではない。最近見出された antiandrogen withdrawal syndrome が示される期間がほぼ1年であること^{27,28)}、本報告でもエストラサイト®の有効例の効果がほぼ1年であること、おおくの抗癌剤の有効期間も経験的に1年ぐらいであることから²⁸⁾ 再燃時のクローン交代期間は約1年という推測が出来る。

最近、エストラサイト®の微小官形成阻害作用にもとづきビンブラスチンとの併用療法がとりあげられた²⁹⁾ エストラサイト®とビンブラスチンには、交差耐性がないことが示され、併用によりPR以上の効果が36例中11例にあったという。また、エストラサイト®にはVP-16の作用増強作用があり、両者の併用でPSAの50%以上の改善が54%に見られている³⁰⁾ 今後内分泌療法不応癌の治療に考慮されるべきかもしれない。

結 語

内分泌療法により不応癌に進行した症例にエストラサイト®を投与した結果、PRおよびNCを55%にみた。平均有効期間は14カ月であった。また効果をみた症例は生存期間の延長が推測された。以上より再燃時エストラサイト®は副作用の低さや投与の容易さからその対策として選択されるべき薬剤と考えた。

本報告の要旨は第84回日本泌尿器科学会総会にて発表した

文 献

- 1) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 宮内大成, ほか: 前立腺癌の内分泌療法. *Oncologia* **10**: 82-98, 1984
- 2) 島崎 淳, 布施秀樹, 秋元 晋, ほか: ホルモン依存性の基礎. 臨床的検討. 癌と化療 **15**: PART II, 909-915, 1988
- 3) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, ほか: Stage D2 前立腺癌の内分泌療法. 日泌尿会誌 **79**: 1-10, 1988
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会: 泌尿器科癌の治療効果判定基準. 日泌尿会誌 **83**: 447-472, 1992
- 5) Soloway MS, Hardem SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostatic cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
- 6) Sandberg AA: Metabolic parameters of estracyt pertinent to its effects in prostatic cancer. *Urology* **23**: 11-21, 1984
- 7) Forshell GP, Muntzing JEK, Lindstedt E, et al.: The absorption, metabolism and excretion of Emcyt (NCS89199) in patients with prostatic cancer. *Invest Urol* **14**: 128-132, 1976
- 8) Von Hoff D, Rozenzweig M, Slavik M, et al.: Estramustine phosphate: a specific chemotherapeutic agent? *J Urol* **117**: 464, 1977
- 9) Wakisaka M, Iwasaki I and Shimazaki J: Effect of estracyt on the transplantable tumors of mice. *Urol Res* **7**: 291-298, 1979
- 10) Yamanaka H, Shimazaki J, Imai K, et al.: Effect of estracyt on the rat prostate. *Invest Urol* **14**: 400, 1977
- 11) Smith PH, Robinson MRG, Richards B, et al.: A comparison of the effect of diethylstilbesterol with low dose estramustine phosphate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a phase III trial of the European organization for research on treatment of cancer. *J Urol* **136**: 619-623, 1986
- 12) Bjork P, Forsgren B, Gustafsson JA, et al.: Partial characterization and quantitation of a human prostatic estramustine binding protein. *Cancer Res* **42**: 1935-1942, 1982
- 13) Norlen BJ, Anderson SB, Bjork P, et al.: Uptake of estramustine phosphate (Estracyt) metabolites in prostatic cancer. *J Urol* **140**: 1058-1062, 1988
- 14) Stearns ME and Tew KD: Antimicrotubule effects of estramustine on anti-prostatic tumor drug. *Cancer Res* **45**: 3891-3897, 1985
- 15) Dahllof B, Billstrom A, Cabral F, et al.: Estramustine depolymerizes microtubules by binding to tubulin. *Cancer Res* **53**: 4573-4581, 1993
- 16) Amato R: Logothetis of a phase II trial of estramustine and vincristine for patients with progressive hormone refractory prostate cancer. *Proc AACR* **32**: 186, 1991
- 17) Yagoda A and Petrylak D: Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer. *Cancer* **71**: 1098-1109, 1993
- 18) Perry CM and McTavish D: Estramustine phosphate sodium. *Drugs Aging* **7**: 49-74, 1995
- 19) Kreis W: Current chemotherapy and future directions in research for the treatment of advanced hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest* **13**: 296-312, 1995
- 20) 片山 喬, 島崎 淳, 大塚 薫, ほか: 前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt) の効果. 泌尿紀要 **24**: 879-888, 1978
- 21) 高安久男, 志田圭三, 百瀬俊郎, ほか: Estracyt の前立腺癌に対する治療効果に関する臨床的検

- 討. 西日泌 **42**: 715-731, 1980
- 22) 布施秀樹, 安藤 研, 原 繁, ほか: 前立腺癌の再燃と再燃癌に対する化学療法. 泌尿紀要 **31**: 281-287, 1985
- 23) Akimoto S, Ohki T, Akakura K, et al.: Chemotherapy for endocrine-therapy-refractory prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **35**: 18-22, 1994
- 24) Isaka S, Teshima S, Akakura K, et al.: Histological effects of endocrine therapy for prostatic cancer in relation to clinical course. *Jpn J Clin Oncol* **19**: 258-264, 1989
- 25) Ohki T, Akakura K, Ueda T, et al.: Changes in histologic grade and argyrophilic nucleolar organizer regions during progression of prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* **26**: 82-87, 1996
- 26) Akimoto S, Masai M, Akakura K, et al.: Tumor marker doubling time in patients with prostate cancer: determination of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase doubling time. *Eur Urol* **27**: 207-212, 1995
- 27) Dupon A, Gomez J-L, Cusan L, et al.: Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* **150**: 908-913, 1993
- 28) Akakura K, Akimoto S, Ohoki T, et al.: Anti-androgen withdrawal syndrome in prostate cancer after treatment with steroidal antiandrogen chlormadinone acetate. *Urology* **45**: 700-705, 1995
- 29) Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al.: Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* **10**: 1754-1761, 1992
- 30) Pienta KJ, Redman BG, Hussain M, et al.: Inhibition of prostate cancer growth by estramustine and etoposide. *Cancer* **75** Suppl: 1920-1926, 1995

(Received on December 16, 1996)

(Accepted on January 26, 1997)

(迅速掲載)